


ANTIBACTERIAL COMPOSITION FOR LOCAL ADMINISTRATION

Publication number: JP63307815 (A)

Also published as:

Publication date: 1988-12-15

 EP0289900 (A1)

Inventor(s): HOO-WAU FUI; CHIYUNNCHIYAN FUSU; MATSUDOFUU KEI
BADONIA +

Applicant(s): ABBOTT LAB +

Classification:

- international: **A01N25/24; A61K9/70; A61L26/00; A01N25/24; A61K9/70; A61L26/00;** (IPC1-7): A61K9/70

- European: A01N25/24; A61K9/70D; A61L26/00H2

Application number: JP19880107455 19880427

Priority number(s): US19870044521 19870430; US19870108175 19871013

Abstract not available for JP 63307815 (A)

Abstract of corresponding document: **EP 0289900 (A1)**

An antibacterial composition for topical administration, comprising from about 0.5 to about 10 percent of an antibacterial compound; from about one to about 30 percent of a non water soluble polymeric composition; from about .5 to about 40 percent of a plasticizer which plasticizes said polymeric composition; and from about 50 to about 95 percent of a solvent in which said polymeric composition and plasticizer are dissolved; whereby upon topical application of said antibacterial composition, said solvent will evaporate or penetrate the skin and leave a thin protective film of polymeric composition which retains said antibacterial compound against the skin.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-307815

⑤ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和63年(1988)12月15日

A 61 K 9/70

Y-6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 10 (全6頁)

⑬ 発明の名称 局所投与用抗菌組成物

⑰ 特 願 昭63-107455

⑱ 出 願 昭63(1988)4月27日

優先権主張 ⑲ 1987年4月30日 ⑳ 米国(US) ㉑ 044,521

㉒ 1987年10月13日 ㉓ 米国(US) ㉔ 108,175

⑫ 発 明 者 ホーワウ・フィ アメリカ合衆国イリノイ 60061、バーノン・ヒルズ、アルバニイ・レイン 306番

⑫ 発 明 者 チュン・チャン・フス アメリカ合衆国イリノイ 60061、バーノン・ヒルズ、リンドン 26番

⑫ 発 明 者 マッドフー・ケイ・バドニア アメリカ合衆国イリノイ 60030、グレイスレイク、ベーム・ドライブ 344番

⑰ 出 願 人 アボット・ラボラトリーズ アメリカ合衆国イリノイ 60064、アボット・パーク(番地の表示なし)

⑱ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

局所投与用抗菌組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 下記組成:

(a) 抗菌化合物約0.5～約10%

(b) 非水溶性ポリマー組成物約1～約30%

(c) 該ポリマー組成物を可塑化する可塑剤約0.5～約40%および

(d) 該ポリマー組成物および可塑剤を溶解させる溶媒約50～約95%
 からなり、局所投与した場合に該溶媒が蒸発するかまたは皮膚内に浸透してポリマー組成物の薄いフィルム層を形成して該抗菌化合物を皮膚に保持しうる機能を有することを特徴とする、局所投与用抗菌組成物。

(2) 前記可塑剤が、該抗菌化合物の皮膚への浸透を促進する油である特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(3) 前記可塑剤が、はっか油、ユーカリ油、酢酸

ゲラニルまたはゲラニオールである特許請求の範囲第(2)項記載の組成物。

(4) 前記可塑剤を約1～約10%含有する特許請求の範囲第(3)項記載の組成物。

(5) 前記ポリマー組成物が、エチルセルロース、ビニルピロリドン、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマー、およびポリビニルピロリドンとヘキサデセンとのコポリマーよりなる群から選ばれたものである特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(6) 前記抗菌化合物がエリスロマイシンである特許請求の範囲第(1)項記載の組成物。

(7) 下記組成:

(a) 抗菌化合物約0.5～約10%

(b) エチルセルロース、ビニルピロリドン、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマー、およびポリビニルピロリドンとヘキサデセンとのコポリマーよりなる群から選ばれた非水溶性ポリマー組成物約1～約30%

(c) はっか油、ユーカリ油、酢酸ゲラニルおよび

グラニオールよりなる群から選ばれた、該ポリマー組成物を可塑化する可塑剤約0.5～約4.0%および

(d)該ポリマー組成物および可塑剤を溶解させる溶媒約5.0～約9.5%

からなり、局所投与した場合に該溶媒が蒸発するかまたは皮膚内に浸透してポリマー組成物の薄いフィルム層を形成して該抗菌化合物を皮膚に保持しうる機能を有することを特徴とする、局所投与用抗菌組成物。

(8)下記組成:

(a)エリスロマイシン約0.5～約1.0%

(b)エチルセルロース、ビニルピロリドン、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマー、およびポリビニルピロリドンとヘキサデセンとのコポリマーよりなる群から選ばれた非水溶性ポリマー組成物約1～約3.0%

(c)はっか油、ユーカリ油、酢酸グラニールおよびグラニオールよりなる群から選ばれた、該ポリマー組成物を可塑化する可塑剤約1～約1.0%および

(a/v)、グラニオール1.0%、コポリマー1.0%、および2.0.0ブルーエタノールである特許請求の範囲第(9)項記載の組成物。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、局所投与用抗菌組成物に関する。

従来の技術および発明が解決しようとする課題

抗菌化合物については多くの局所適応症がある。最も重要な適応症の一つがアクネである。局所投与用に抗菌化合物を含む多くの組成物が調製されているが、それらは幾つかの欠点を有している。あるものは水溶性であるため発汗によって希釈されたり、たとえば使用者が水泳をしたりシャワーを浴びたりすると水で完全に洗い落としたりはすり減らされる。したがって、そのような水溶性の組成物は頻繁に適用しなければならないという問題がある。ある組成物では皮膚内にそれほどよく浸透しないが、皮膚内に浸透するということはある抗菌化合物にとってはそれが有効であるための要件なのである。

び

(d)該ポリマー組成物および可塑剤を溶解させる溶媒約5.0～約9.5%

からなり、局所投与した場合に該溶媒が蒸発するかまたは皮膚内に浸透してポリマー組成物の薄いフィルム層を形成して該抗菌化合物を皮膚に保持しうる機能を有することを特徴とする、局所投与用抗菌組成物。

(9)下記組成:

(a)エリスロマイシン約0.5～約1.0%

(b)ポリビニルピロリドンとヘキサデセンとのコポリマー約1～約3.0%

(c)グラニオール約1～約1.0%および

(d)エタノール約5.0～約9.5%

からなり、局所投与した場合に該溶媒が蒸発するかまたは皮膚内に浸透してポリマー組成物の薄いフィルム層を形成して該抗菌化合物を皮膚に保持しうる機能を有することを特徴とする、局所投与用抗菌組成物。

(10)前記組成が、エリスロマイシンベース2%

課題を解決するための手段

本発明の局所投与用抗菌組成物は有効に皮膚内に浸透する。それとともに本発明の組成物は洗浄および摩擦に対して抵抗力を有する。

本発明の組成物は、組成として、非水溶性ポリマー組成物約1～約3.0%、抗菌化合物約0.5～約1.0%、可塑剤約0.5～約4.0%、および該ポリマー組成物および可塑剤を溶解または分散させる溶媒約5.0～約9.5%からなる。本発明の組成物は、皮膚に塗布したときに水洗および摩擦に抵抗性のフィルムを形成し、抗菌化合物を皮膚上に保持しうる。可塑剤は上記フィルムのひび割れを防ぐ。最後に溶媒は、抗菌組成物の適用を容易にするとともに蒸発および/または皮膚内に吸収されて皮膚上に水洗および摩擦に抵抗性のフィルムを形成する。

発明の概要

本発明の抗菌組成物は局所投与用に用いられるものであり、非水溶性のポリマー組成物約1～約3.0%、および抗菌化合物約0.5～約1.0%を

含む。またフィルムを可塑化するとともに皮膚に塗布したときに可塑性を保持するために、可塑剤約0.5～約4.0%を組成物に加える。最後に本発明の組成物は溶媒を約5.0～約9.5%を含んでおり、これは局所投与したときに蒸発するか皮膚に浸透して、皮膚との間に抗菌化合物を内包する可塑化ポリマー性フィルムを形成する。こうして得られたフィルムは水洗および摩擦に対して抵抗性であるので頻りに塗布する必要がない。

本発明に用いる非水溶性ポリマー組成物としては、FMCコーポレーション(FMC Corporation、フィラデルフィア、ペンシルベニア)からアクアコート(Aquacoat)の商標名で市販されているエチルセルロースベースのポリマー、GAFコーポレーション(GAF Corporation)からガントレッツ(Gantrez)の商標名で市販されているポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマー、およびGAFコーポレーションからガネックス(Ganex)の商標名で市販されているビニルピロリドンと長鎖オレフィンとのコポリマーが挙げられる。

れるポリマー性物質中の溶媒の量に依存する。通常はポリマー性物質中にすでに含まれている揮発性溶媒の量では不十分であるので、いくらかの量の溶媒を加えて溶媒の全量をすでに指摘した5.0～9.5%の範囲にもっていく。非毒性で非刺激性であれば実質的にいかなる溶媒も使用することが可能である。組成物が皮膚上に拡散して平らで均一なフィルムを形成できるように、また生成物が層に分かれるのを防ぐために、加えた溶媒にポリマーが可溶性であるのが好ましい。しかし、必要に応じて乳化剤を用いてポリマーを溶媒中に乳化または分散させることが可能なので、ポリマーは必ずしも溶媒に可溶性である必要はない。溶媒は、ポリマーが乾燥して皮膚上にフィルムを形成できるように揮発性であるか、または皮膚の中へ吸収可能でなければならない。

溶媒が乾燥するかまたは吸収されたときにフィルムが可塑性を有してひび割れに対して抵抗性を有するように、可塑剤を組成物に加える。このため皮膚と相溶性の油状物質を用いることができる。

これらのうちではガネックスポリマー組成物が好ましい。これらの組成物は取扱い上の作業性の観点からある種の溶媒(たとえばアルコール)を含んだかたちで製造業者より供給される。そのポリマーを薄いフィルム表面に塗布すると、溶媒は乾燥してフィルムを形成する。上記で挙げたポリマーはあくまでも例示に過ぎず、皮膚と相溶性の他のポリマーもまた用いられることは言うまでもない。

本発明の組成物に用いることのできる抗菌化合物としては、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クリンダマイシンおよびメクロサイクリンを挙げることができる。皮膚病を治療するのに有用な他の生物活性剤(たとえば過酸化ベンゾイル、レチン酸(retinoic acid)など)もまた組成物中に含有させることができる。しかしながら抗菌剤を用いる場合には、本発明の組成物は、アクネを含めて皮膚の上か直下の感染を治療するために用いることができる。

揮発性溶媒もまた本発明の組成物の1成分である。加える溶媒の量は、製造業者によって供給さ

はっか油、ユーカリ油、酢酸ゲラニルまたはゲラニオールのようないくつかの油状物質は、皮膚と相溶性を有してフィルムを可塑化するのみならず、抗菌剤の皮膚内への浸透を促進もする。この理由から、本発明の組成物には上記で挙げたはっか油、ユーカリ油、酢酸ゲラニルおよびゲラニオールを用いるのが好ましい。酢酸ゲラニルおよびゲラニオールは甘い香りがするので、これらは最も好ましいものである。しかし、上記の可塑剤に加えてクエン酸トリブチル、フタル酸ジエチルおよびセバシン酸ジエチルもまた可塑剤として用いることができる。

つぎに本発明の組成物およびその調製法を実施例に基づいて説明するが、本発明はもとよりこれらに限られるものではない。

実施例1

エリスロマイシン: 2%
エチルセルロース: 3.0%
ラウリル硫酸ナトリウム: 1%
セチルアルコール: 1%

クエン酸トリブチル(可塑剤): 4%

190ブルーフエタノール: 30%

蒸留水: 32%

(a)エチルセルロース粉末(30g)を酢酸エチル(300ml)に溶解させた。この混合物にエリスロマイシン(2g)を加え、充分に混合した。この混合物に可塑剤のクエン酸トリブチル(4g)を加え、充分に混合した。

(b)ラウリル硫酸ナトリウム(1g)およびセチルアルコール(1g)の水溶液を蒸留水(32ml)中で調製した。

(c)上記工程(b)の混合物を上記工程(a)の混合物中に滴下することによって上記工程(a)および(b)の混合物を一緒にした。その際、界面活性剤(ラウリル硫酸ナトリウム)は混合物(b)の混合物(a)中への乳化を促進した。

(d)一緒にした混合物を回転蒸発器に置いて酢酸エチルを除いた。

(e)ついで上記工程(a)~(d)の間に生成したエチルセルロースの微細懸濁液にエチルアルコール

ブルーフエタノール(25ml)に溶解した。この混合物に上記工程(a)の混合物を加え、よく混合した。ついで全混合物の最終容量が100mlとなるように充分な量の水を加えた。乳白色の懸濁液が得られた。

実施例3

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)

セバシン酸ジエチル: 0.5%

エタノール: 93.5%

エタノール: 1.0%

2-アミノ-2-メチルプロパノール(AMP):

1.0%

ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマーのエチルモノエステル: 5.0%

(a)ガントレッツ(Gantrez) ES 225はGAFコーポレーション(ウエイン、ニュー・ジャージー)より市販の溶液であり、ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸)ポリマーのエチルモノエステル50%およびエタノール50%を含有する。ガントレッツ ES 225(10ml)をエタノ

(30ml、190ブルーフ)を加えた。乳白色懸濁液の薬剤が得られた。

この薬剤を塗布すると、水およびアルコールは蒸発するかまたは皮膚に浸透してエチルセルロースの可塑化フィルムを形成した。水/アルコール混合物は、上記のように「溶媒」相を形成する。

実施例2

微粒子エチルセルロース: 21.3%

セチルアルコール: 0.7%

ラウリル硫酸ナトリウム: 0.8%

エリスロマイシン: 2.0%

フタル酸ジエチル: 4.0%

エタノール: 25%

蒸留水: 46.3%

(a)微粒子エチルセルロース(30%)、セチルアルコール(1%)、ラウリル硫酸ナトリウム(1%)および水(68%)を含有するアクアコート懸濁液(71ml)を可塑剤のフタル酸ジエチル(4ml)と混合した。

(b)エリスロマイシンベース(2.0g)を190

ール(88.5ml)と混合し、ついでエリスロマイシンベース(2g)を加えた。

(b)ついでAMP(1.0ml)およびセバシン酸ジエチル(0.5ml)を加え、上記工程(a)で得られた混合物とよく混合した。AMPはpHを約7.0まで中和するために加えた。セバシン酸ジエチルは可塑剤である。得られた溶液は透明であった。

実施例4

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)

ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%

イソプロパノール: 94.0%

セバシン酸ジエチル: 0.5%

ガネックス(Ganex) V-516はGAFコーポレーション(ウエイン、ニュー・ジャージー)より市販の樹脂であり、ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー5.5%およびイソプロパノール45%を含有する。ガネックス V-516(10ml)をイソプロパノール(89.5ml)と混合した。セバシン酸ジエチル(0.5ml)を加え、よ

く混合した。ついでエリスロマイシンベース(2g)を加え、透明な溶液が得られるまで混合した。

実施例5

エリスロマイシンベース: 4.0%(m/v)
ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%
イソプロパノール: 94.0%
セバシン酸ジエチル: 0.5%
エリスロマイシンベース4gを加えた他は上記

実施例4と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例6

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
酢酸ゲラニル: 10.0%
イソプロパノール: 84.5%
ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%
エリスロマイシン(2g)をイソプロパノール(80ml)および酢酸ゲラニル(10ml)に加え、透明な溶液が得られるまで充分に混合した。ガネックス V-516(10ml)を加えた。ガネックス

グラニオール(実施例8)

トランス-シナナムアルデヒド(実施例9)

(-)-プロピオン酸カルビル(実施例10)

p-アニスアルデヒド(実施例11)

(-)-酢酸カルビル(実施例12)

d(-)-酢酸メチル(実施例13)

(-)-ジメドン(実施例14)

シナミルアルコール(実施例15)

実施例16

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
酢酸ゲラニル: 5.0%
イソプロパノール: 89.5%
ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%
より少量(5%)の酢酸ゲラニルおよびより多量の溶媒(89.5%)を用いた他は実施例6と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例17

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
酢酸ゲラニル: 1.0%

V-516はポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー5.5%およびイソプロパノール4.5%からなっていた。透明な溶液が得られた。

実施例7

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
はっか油: 10.0%
イソプロパノール: 84.5%
ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%
酢酸ゲラニルの代わりにはっか油を用いた他は実施例6と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例8~15

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
可塑剤: 10.0%
イソプロパノール: 84.5%
ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%
酢酸ゲラニルの代わりに下記の可塑剤を用いた他は実施例6と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

イソプロパノール: 93.5%

ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー: 5.5%

より少量(1.0%)の酢酸ゲラニルおよびより多量の溶媒(93.5%)を用いた他は実施例6と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例18

エリスロマイシンベース: 2.0%(m/v)
グラニオール: 10.0%
ガネックス V-216: 10.0%
200ブルーフェタノール: 80.0%
ガネックス V-216はGAFコーポレーション(ウエイン、ニュー・ジャージー)より市販の樹脂であり、ポリビニルピロリドン/ヘキサデセンコポリマー100%を含有する。エリスロマイシンベース(2g)を200ブルーフェタノールと混合した。ついでグラニオール(10ml)を加え、よく混合した。ついでガネックス V-216(10ml)を加え、よく混合した。

実施例19

エリスロマイシンベース： 2.0% (m/v)

ゲラニオール： 5.0%

ガネックス V-216： 10.0%

200ブルーフエタノール： 85.0%

異なる量のゲラニオールおよびエタノールを用いた他は実施例18と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例20

エリスロマイシンベース： 2.0% (m/v)

ゲラニオール： 5.0%

ガネックス V-216： 5.0%

200ブルーフエタノール： 90.0%

異なる量のゲラニオール、ガネックス V-216およびエタノールを用いた他は実施例18と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例21

エリスロマイシンベース： 2.0% (m/v)

ゲラニオール： 10.0%

ガネックス V-216： 5.0%

200ブルーフエタノール： 85.0%

異なる量のガネックス V-216およびエタノールを用いた他は実施例18と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例22

エリスロマイシンベース： 2.0% (m/v)

ゲラニオール： 2.0%

ガネックス V-216： 10.0%

200ブルーフエタノール： 88.0%

異なる量のゲラニオールおよびエタノールを用いた他は実施例18と同様の手順で上記組成の組成物を得た。

実施例23

エリスロマイシンベース： 2.0% (m/v)

ゲラニオール： 10.0%

ガネックス V-216： 10.0%

イソプロパノール： 80.0%

エタノールの代わりにイソプロパノールを用いた他は実施例18と同様の手順で上記組成の組成物を得た。